



Rekomendacja nr 148/2024

z dnia 20 grudnia 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację leku

Oxervate (cenegermina)

we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych.

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: leczenie umiarkowanego (utrzymujący się ubytek nabłonka) lub ciężkiego neurotroficznego zapalenia rogówki (owrzodzenie rogówki, przy braku aseptycznej martwicy i/lub perforacji rogówki) u dorosłych, z uszkodzeniem rogówki opornym na jedną lub więcej zastosowanych konwencjonalnych metod leczenia niechirurgicznego przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest produkt leczniczy, planowany do sprowadzania z zagranicy, zawierający cenegerminę [CEN]. Substancja ta jest rekombinowaną postacią ludzkiego czynnika wzrostu nerwów wytwarzanego w *Escherichia Coli*. Uczestniczy w różnicowaniu i utrzymaniu neuronów w przedniej części oka i ma na celu przywrócenie integralności rogówki. Populacja pacjentów ma obejmować neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych, co w znaczący sposób wykracza poza wskazanie rejestracyjne ograniczone wyłącznie do trwałego ubytku nabłonka oraz wrzodu rogówki. Specyfika jednostki chorobowej wskazuje, że może się rozwinąć u każdego, w przypadku wystąpienia głównie zewnętrznych czynników etiologicznych. Wnioskowana technologia była przedmiotem oceny w 2021 r. przy sporządzaniu Wykazu technologii lekowych o wysokiej wartości klinicznej [TLK]. Wówczas Prezes Agencji włączył CEN na Wykaz zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym, lek nie został ujęty na liście TLK Ministra Zdrowia. W oparciu o przekazaną opinię eksperta wskazuje się, że aktualnie ośrodki kliniczne podejmują leczenie pacjentów m.in. z wykorzystaniem tzw. „sztucznych łez”, kropli zawierających insulinę oraz produktu krwiopochodnego z wykorzystaniem surowicy autologicznej. U żadnego pacjenta z rozpoznaniem zapalenia rogówki nie odnotowano procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych [RDTL]. Kilku pacjentów skorzystało z leków dostępnych w programie B.70 pn. Leczenie pacjentów z chorobami siatkówki. Biorąc pod uwagę powyższe Prezes Agencji dostrzega umiarkowane, niezaspokojone potrzeby zdrowotne pacjentów.

Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii została przeprowadzona w oparciu o dwa przeglądy systematyczne oraz dwa randomizowane badania kliniczne. W randomizowanych badaniach klinicznych brali udział pacjenci wyłącznie z umiarkowanym do ciężkiego neurotroficznym zapaleniem rogówki u których stosowanie terapii konwencjonalnych nie przyniosło oczekiwanego efektu terapeutycznego. Wykazano przewagę CEN względem placebo, rozumianego jako stosowanie kropli zawierających wyłącznie nośnik (nie jest to właściwa technologia alternatywna), w zakresie całkowitego wygojenia rogówki. Uzyskane po 8 tyg. leczenia odsetki kształtowały się na poziomie 70-74% w grupie interwencji oraz 29-43% w ramieniu kontrolnym. Ponadto odnotowano istotne zmniejszenie wielkości zmiany. Nie wykazano jednak istotnych różnic w zakresie poprawy ostrości wzroku, wrażliwości czy przejrzystości rogówki. Leczenie było dobrze tolerowane przez chorych, działania niepożądane występowały głównie miejscowo, miały łagodne nasilenie i przemijający charakter.

Na podstawie przeglądu systematycznego Roumeau 2022, w którym porównywano pośrednio różne interwencje wykazano, że w zakresie odsetka wygojenia rogówki CEN wykazuje niższą skuteczność bezwzględną (75%) względem stosowania kropli zawierających surowicę autologiczną (92%) lub interwencji chirurgicznych (86-99%). Metaanaliza tych wyników nie wskazuje na istotność statystyczną dla porównań. Czas do całkowitego wygojenia był porównywalny dla CEN oraz zastosowania surowic (poniżej miesiąca, 24 dni oraz 28 dni), dłuższy względem przeszczepu błony owodniowej (16 dni) oraz krótszy w porównaniu do neurotyzacji (117 dni).

Uwzględniając wnioski z analizy oraz badania dodatkowe należy wskazać, że odnalezione dowody wskazują na skuteczność technologii, jednak wielkość uzyskiwanych efektów może nie być istotna dla ogólnej poprawy standardu opieki nad pacjentami z populacji docelowej. Zauważalne są ograniczenia analizy klinicznej, w zakresie niespójności raportowanych wyników w odniesieniu do wygojenia (w jednym z badań randomizowanych istotne różnice wystąpiły już po 4. tyg. w drugim po 8., przy czym ze względu na projekt badania nie raportowano dalszych losów pacjentów – pacjenci z grupy placebo otrzymali interwencję ocenianą). Metaanalizy wyników w przeglądach systematycznych charakteryzuje heterogeniczność, głównie o charakterze metodycznym. Brak aktualnie badań eksperymentalnych, o prospektywnym charakterze, porównujących różne strategie terapeutyczne między sobą.

Według odnalezionych wytycznych CEN jest jedną z form leczenia pacjentów z 2. i 3. stadium neurotroficznego zapalenia rogówki.

Koszt pełnego 8 tyg. leczenia pojedynczego oka oszacowano na blisko 0,5 mln zł. Należy jednak zaznaczyć, że nie jest jasne jaka liczba oczu i w jakim czasie ze względu na nawrotowy charakter choroby może być poddawana leczeniu. Prawdopodobna wielkość populacji docelowej dla rekomendowanego wskazania w oparciu o dane NFZ i epidemiologię wynosi kilkunastu-kilkudziesięciu pacjentów, co może przełożyć się na wydatki rzędu 7-28 mln zł.

Mając na uwadze powyższe informacje, uwzględniając Stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji ważąc istotność problemu zdrowotnego, dostępność i cenę alternatywnych technologii medycznych, zgromadzone dowody naukowe oraz wpływ na budżet płatnika rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu Oxervate dla precyzyjnie określonej populacji.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację leku: Oxervate (cenegermina), krople do oczu, roztwór, 20 µg/ml, we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.).

Produkt nie był dotychczas sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686).

Problem zdrowotny

Neurotroficzne zapalenie rogówki jest neuropatologią o charakterze zapalnym, w której uszkodzenie nerwu trójdzielnego zaopatrującego powierzchnię oka powoduje utratę czucia i ubytki. Przekłada się to na wewnątrzkomórkowy obrzęk, zaburzenia gojenia nabłonka, utratę komórek oraz owrzodzenia. Wśród przyczyn wskazuje się choroby infekcyjne, oparzenia, stosowanie soczewek kontaktowych, przewlekłe leczenie miejscowe, porażenie nerwu V oraz choroby układowe. Jednostkę można podzielić na trzy stadia, z których stadium 1. to zmiany nabłonka rogówki (tj. choroba łagodna), stadium 2. to utrzymujące się ubytki (tj. choroba umiarkowana), a stadium 3. to owrzodzenie z zajęciem zrębu (tj. choroba ciężka).

Neurotroficzne zapalenie rogówki jest klasyfikowane jako rzadka choroba, z szacowaną częstością występowania mniejszą niż 1,6/10 000 przypadków. Ocenia się, że do tego rodzaju zapalenia dochodzi u średnio 6% przypadków opryszczkowego zapalenia rogówki (HSV), 12,8% przypadków półpaścowego zapalenia (VZV), 2,8% pacjentów po operacji z powodu neuralgii nerwu trójdzielnego.

Zgodnie z raportem dla leku Oxervate na potrzeby opracowania wykazu TLK populację docelową oszacowano na 620-4 643 osób przy przyjęciu niższej chorobowości niż wskazana przez eksperta Agencji. W ramach prac nad niniejszym raportem, przy wykorzystaniu założeń z raportu TLK i danych GUS z 31.12.2023 r. liczebność populacji oszacowano na 616 – 4 619 osób.

Mając na względzie dane NFZ roczna chorobowość z powodu głównego ICD-10 określonego jako H16.0, czyli wrzód rogówki w latach 2014-2020 wykazywała tendencję malejącą z poziomu 7 289 przypadków sprawozdanych w 2014 roku do 4 346 przypadków w roku 2020. Następnie zauważalny jest łagodny trend wzrostowy do 4 924 przypadków w 2023 roku. Z leczenia chirurgicznego skorzystało między 329, a 495 pacjentów w ciągu roku sprawozdawczego. Ze względu na sposób finansowania nie jest znana liczba pacjentów korzystających z technologii kropli zawierających autologiczną surowicę. Wobec powyższego liczba pacjentów dorosłych z umiarkowanym (utrzymujący się ubytek nabłonka) lub ciężkim neurotroficznym zapaleniem rogówki (owrzodzenie rogówki, przy braku aseptycznej martwicy i (lub) perforacji rogówki), z uszkodzeniem rogówki opornym na jedno lub więcej konwencjonalnych metod leczenia niechirurgicznego oraz przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego może wynosić kilkanaście-kilkadziesiąt przypadków rocznie.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, opinię eksperta klinicznego, aktualne obwieszczenie w sprawie listy leków refundowanych i zakres świadczeń gwarantowanych należy wskazać, że w leczeniu neurotroficznego zapalenia rogówki trudno wskazać standardową, refundowaną terapię, która zostanie zastąpiona przez Oxervate.

Wytyczne kliniczne wskazują stosowanie sztucznych łez, niezawierających konserwantów, zamknięcie punktów łzowych i stosowanie kropli z osocza bogatopłytkowego / surowicy autologicznej czy krwi pępowinowej. W przypadku pacjentów w 2. stadium choroby, zarekomendowano, oprócz analizowanej technologii, stosowanie miejscowych antybiotyków bez konserwantów, inhibitorów metaloproteinaz macierzy, takich jak tetracyklina (doksycyklina), soczewek terapeutycznych, świeżo

mrożonej błony owodniowej. W przypadku 3. stadium choroby rekomendowane są dodatkowo: syntetyczny klej tkankowy, przeszczep błony owodniowej i neurotyzacja rogówki.

Ekspert kliniczny wskazuje wśród aktualnie stosowanych technologii przez polskich praktyków krople z surowicy autologicznej lub krople z insuliny jako terapie drugiego rzutu, gdy produkt krwiopochodny nie przynosi poprawy.

Odnaleziono również informację o wykorzystaniu w Polsce m.in. procedury odtworzenia powierzchni oka wspomaganego przeszczepami błony owodniowej, która jest dystrybuowana przez banki tkanek¹.

W zakresie opcji refundowanych wyróżnia się niesteroidowe leki przeciwzapalne zawierające diklofenak do podawania do oczu oraz antybiotyków zawierający gentamycynę (antybiotyk należący do aminoglikozydów). Technologie są finansowane we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach, które obejmują m.in. profilaktykę i leczenie stanów zapalnych, mogących być podstawą rozwoju neurotroficznego zapalenia rogówki. Niemniej należy wskazać, że w ocenianym wskazaniu brak jest finansowanych technologii lekowych.

Zgodnie z rozporządzeniem w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego finansowane są interwencje nielekowe w rozpoznaniach związanych z zapaleniem rogówki (H16 wraz z podkodami).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Oxervate jest lekiem zawierającym cenegerminę. Cenegermina jest rekombinowaną postacią ludzkiego czynnika wzrostu nerwów wytwarzanego w *Escherichia Coli*. Czynniki wzrostu nerwów jest białkiem endogennym uczestniczącym w różnicowaniu i utrzymaniu neuronów, który działa za pośrednictwem swoistego wysokiego powinowactwa (tj. TrkA) i niskiego powinowactwa (tj. p75NTR) receptorów czynnika wzrostu nerwów. Ekspresja receptorów czynnika wzrostu nerwów występuje w przedniej części oka (rogówka, spojówka, tęczęwka, ciało rzęskowe i soczewka), w gruczole łzowym oraz w tkankach wewnątrzgałkowych tylnej części. Leczenie cenegerminą, podawaną w postaci kropli do oczu, ma na celu przywrócenie integralności rogówki.

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego Oxervate brzmi: leczenie umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych. Wskazanie wnioskowane wykracza więc poza zakres wskazania rejestracyjnego.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W wyniku przeglądu do opracowania włączono 2 przeglądy systematyczne Roumeau 2022, Luo Tang 2024 oraz 2 badania RCT: Bonini 2018 oraz Pflugfelder 2020. Dodatkowo przedstawiono główne wyniki odnalezionych prospektywnych badań obserwacyjnych oraz badań retrospektywnych.

¹ prof. Edward Wylegała, kierownik Katedry I Oddziału Klinicznego Okulistyki w Szpitalu Kolejowym w Katowicach <https://swiatlekarza.pl/prof-dr-hab-n-med-edward-wylegala-przeszczepienie-czyli-transplantacja-wzroku/>

W analizie klinicznej uwzględniono:

- podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne II fazy Bonini 2018 [NGF0212] (ramię CEN 20 µg/ml: 52 pacjentów; CEN 10 µg/ml: 52; CTR: 52);
- podwójnie zaślepienie, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne II fazy Pflugfelder 2020 [NGF0214] (ramię CEN 20 µg/ml: 24; CTR: 52);
- przegląd systematyczny Roumeau 2022, ocena skuteczności farmakologicznych i chirurgicznych metod leczenia neurotroficznego zapalenia rogówki, metaanaliza efektów losowych z punktami końcowymi dotyczącymi gojenia rogówki (pierwszorzędowy punkt końcowy), 20 badań, obejmujących łącznie 571 pacjentów i 5 metod leczenia (2 chirurgiczne i 3 niechirurgiczne);
- przegląd systematyczny Luo Tang 2024, ocena skuteczności i bezpieczeństwa czynnika wzrostu nerwów (NGF) w leczeniu neurotroficznego zapalenia rogówki, metaanaliza 4 badań, obejmujących 293 pacjentów.

Skuteczność

Odpowiedź na leczenie – wskaźnik wygojenia rogówki

Uznano, że najbardziej właściwy do oceny skuteczności leczenia cenegerminą neurotroficznego zapalenia rogówki będzie wskaźnik wygojenia. Uznaje się, że w tej jednostce chorobowej osiągnięcie wygojenia rogówki przyczynia się do zahamowania postępu choroby i ustąpienia objawów w dłuższej perspektywie. Należy zwrócić uwagę, że w różnych badaniach punkt ten mógł być oceniany niespecyficzenie (kryteria wygojenia, punkt odcięcia czasu leczenia).

W zakresie punktów związanych z odpowiedzią na leczenie cenegerminą odnotowano:

	n CEN	wynik w odniesieniu do odpowiedzi na leczenie			
badania RCT:					
• Bonini 2018	52	po 4 tyg.	58%,	po 8 tyg.	74%,
		CTR	20%,		43%;
		różnica 38,4 (18,96; 57,83),		30,9 (10,60; 51,13);	
• Pflugfelder 2020	24	po 4 tyg.	57%,	po 8 tyg.	70%,
		CTR	38%,		29%;
		różnica 19,0 (-9,0; 47;1),		40,4 (14,2; 66,6);	
przeglądy systematyczne:					
• Roumeau 2022	244		75% [95%CI: 46; 104],		
		AS ²	92% [95%CI: 86; 98],		
		CN ³	99% [95%CI: 95; 103],		
		AMT ⁴	86% [95%CI: 78; 94];		
• Luo Tang 2024	173	CEN vs CTR	OR 2,23 [95% CI: 1,41; 3,54].		

² krople zawierające autologiczną surowicę

³ interwencja chirurgiczna związana z neurotyzacją rogówki

⁴ Interwencja chirurgiczna związana z przeszczepieniem błony owodniowej

W zakresie innych punktów końcowych raportowano:

- w badaniach randomizowanych:
 - istotne statystycznie różnice w porównaniu z grupą kontrolną w zakresie:
 - zmniejszenia wielkości zmiany w ciągu 8 tygodni leczenia,
 - redukcji progresji choroby w ciągu 8 tygodni leczenia.
 - nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do II-rzędowych punktów końcowych:
 - średniej zmiany BCDVA⁵ od wizyty początkowej do 8. tygodnia;
 - poprawy wrażliwości rogówki wewnątrz zmiany chorobowej (różnica w porównaniu do pomiaru początkowego w 8. tygodniu),
 - całkowitej przejrzystości rogówki w 8. tygodniu.
- w badaniach wtórnych (przeglądy systematyczne):
 - średni czas do całkowitego wygojenia wynosił:
 - 24,2 dni (95%CI: 5,4; 43,1) dla CEN,
 - 27,6 dni (95%CI: 15,2; 40,0) – AS,
 - 16,4 dni (95%CI: 11,1; 21,7) – AMT,
 - 117 dni (95%CI: 28,8; 205,2) – CN.
 - zastosowanie CEN i AMT wykazało istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku odpowiednio o 0,54 i 0,51 względem ?.
 - w grupie eksperymentalnej leczonej CEN w porównaniu z grupą kontrolną stwierdzono istotnie statystycznie wyższy wskaźnik poprawy ostrości wzroku (OR 1,97, 95% CI: 1,11; 3,47).
 - w zakresie progresji choroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ocenianymi grupami CEN vs grupa kontrolna (OR 0,44, 95% CI: 0,17; 1,13).
 - w ramach analizy bezpieczeństwa nie osiągnięto istotnych statystycznie różnic w porównaniu CEN z grupą kontrolną (OR 0,88; 95% CI: 0,50; 1,56).

Dodatkowo odnaleziono 5 obserwacyjnych badań prospektywnych (Roszkowska 2022, Mastropasqua 2022, Pedrotti 2022, Hao 2023, Qu 2023) oraz 5 retrospektywnych/serii przypadków (Sachetii 2022, Meduri 2022, Garcia-Delpech 2022, Zwingelberg 2020, Bruscolini 2022) dotyczących skuteczności stosowania cenegerminy (CEN) u pacjentów z neurotroficznym zapaleniem rogówki w 2. i 3. stadium zaawansowania. Wyniki odnalezionych badań wskazują na skuteczność kliniczną stosowania cenegerminy.

Ograniczenia

- W badaniach randomizowanych punktem odniesienia była grupa kontrolna przyjmująca wyłącznie nośnik w kropli, wobec czego nie była to technologia alternatywna właściwa do zastosowania. W kryteriach włączenia wskazano, że pacjenci muszą być po niepowodzeniu co najmniej jednej konwencjonalnej interwencji niechirurgicznej, na podstawie wskazanych przykładów nie jest jednak jasne, czy kwalifikowano pacjentów po niepowodzeniu stosowania kropli z autologicznej surowicy pacjenta.
- Ponadto zauważalna jest niespójność raportowanych wyników w odniesieniu do istotności statystycznej dla odsetka wygojenia rogówki (w jednym z badań randomizowanych istotne różnice wystąpiły już po 4. tyg. w drugim po 8., dalsza obserwacja została prowadzona w innych warunkach – odśledzenie badania, przejście pacjentów z grupy kontrolnej na interwencję ocenianą).

⁵ najlepszej skorygowanej ostrości wzroku do dali

- Odnalezione dowody obejmują relatywnie niewielkie liczebności populacji.
- Brak jest badań eksperymentalnych, o prospektywnym charakterze, bezpośrednio porównujących różne strategie terapeutyczne między sobą.
- W odnalezionych przeglądach systematycznych zwraca się uwagę na znaczną heterogeniczność zarówno kliniczną jak i metodyczną dostępnej bazy dowodowej.
- Odnalezione dowody wskazują na skuteczność technologii, która może nie być istotna dla ogólnej poprawy standardu opieki nad pacjentami z populacji docelowej – niewymierna korzyść kliniczna względem aktualnego standardu postępowania.
- Nie przeprowadzono dotychczas analiz pozwalających na wykazanie wpływu technologii ocenianej na użyteczność stanów zdrowia pacjentów z populacji docelowej.
- W żadnym z badań nie odniesiono się do oceny efektów zdrowotnych względem wskazanej technologii przez ankietowanego eksperta – kropli zawierających insulinę.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł/QALY (3 x 72 547 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem przedstawienia dodatkowych informacji w oparciu o niesystematyczne wyszukiwanie odnaleziono dwie analizy ekonomiczne – NICE 2019⁶ oraz CADTH 2022⁷.

W raporcie brytyjskiego instytutu wskazano, że dowody skuteczności klinicznej uzyskane w ramach badań wykazały, że CEN jest lepsza od podłoża (uważanego za zastępczy punkt odniesienia względem

⁶ Fleeman N, Mahon J, Nevitt S, Duarte R, Boland A, Kotas E, Dundar Y, McEntee J, Ahmad S. Cenegermin for Treating Neurotrophic Keratitis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoecon Open*. 2019 Dec;3(4):453-461. doi: 10.1007/s41669-019-0138-z. PMID: 31240690; PMCID: PMC6861391.

<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s41669-019-0138-z.pdf>

⁷ Cenegermin (Oxervate): CADTH Reimbursement Recommendation: Indication: For the treatment of moderate (persistent epithelial defect) or severe (corneal ulcer) neurotrophic keratitis in adults [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2022 Jul. Table 3, Cost and Cost-Effectiveness.

Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603598/table/t03/>

sztucznych łez) w ciągu 8 tygodni. Nie ma jednak dowodów na długoterminowe korzyści ze stosowania CEN ani dowodów potwierdzających jej skuteczność kliniczną w porównaniu z innymi metodami leczenia stosowanymi w leczeniu umiarkowanego lub ciężkiego neurotroficznego zapalenia rogówki. Ponadto, biorąc pod uwagę zidentyfikowane wady strukturalne w modelu ekonomicznym firmy wykorzystywanym do oszacowania efektywności kosztowej, Komitet nie był w stanie zalecić CEN jako opcji leczenia refundowanej w Anglii. Nie jest jasne, czy można by dojść do innych wniosków dotyczących efektywności kosztowej, gdyby w modelu zastosowano bardziej właściwe podejście, biorąc pod uwagę ograniczenia związane z dowodami skuteczności klinicznej. Oszacowanie wartości inkrementalnej ICER wyniosło 128 453 GBP/QALY, a przyjęty próg opłacalności wynosił 20-30 tys. GBP.

W pracy Kanadyjskiej Agencji zwraca się uwagę na ograniczone porównawcze dowody kliniczne dotyczące stosowania CEN w porównaniu z obecnie stosowanymi alternatywami leczenia, dotyczące gojenia, pogorszenia i nawrotów neurotroficznego zapalenia rogówki. Podmiot odpowiedzialny przedstawiający wniosek o przeprowadzenie oceny zakładał, że ponowne leczenie CEN nie będzie miało miejsca, jeśli u pacjenta dojdzie do nawrotu. Jednak w kluczowym badaniu klinicznym ponowne leczenie było dozwolone u pacjentów, u których doszło do trwałego gojenia, a następnie nastąpił nawrót. Wpływ na opłacalność tego aspektu nie jest znany. Szczegóły zbiorczej analizy wyników jakości życia z kluczowych badań klinicznych nie zostały jasno udokumentowane. W wariancie podstawowym analizy wykazano, że CEN jest zdominowana przez AMT ze względu na brak dodatkowych korzyści klinicznych (tj. obie terapie zapewniły taką samą liczbę QALY, a AMT było o 114 597 USD tańsze). W porównaniu z interwencją chirurgiczną, CEN miała ICER na poziomie 1 368 740 USD/QALY (inkrement QALY 0,09; inkrementalne koszty 115 898 USD). Analiza scenariuszy wskazała maksymalnie konserwatywny wariant oszacowań na poziomie 23 320 230 USD/QALY. Efektywność kosztowa mogłaby być osiągnięta przy redukcji ceny o 95%.

Koszt stosowania ocenianej technologii w czasie pełnego cyklu wynosi około 0,5 mln zł.

Koszt wytworzenia kropli z surowicy autologicznej: 500-650 zł⁸.

Koszt interwencji chirurgicznych: 2000-12000 zł⁹

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia

⁸ Regionalne Centrum Krwiodawstwa i Krwiolecznictwa we Wrocławiu, <https://www.sztucznelzy.wroclaw.pl/sztuczne-lzy-5-1.html>

⁹ na podstawie danych NFZ za 2023 r. – sprawozdanie u pacjenta z rozpoznaniem głównym H16 wraz z podkodami JGP B04, B05, B06, B42, B43, B52, B53

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

W ramach prac nad niniejszym raportem wykorzystano dane GUS, uzyskując liczebność populacji na poziomie 1 232 pacjentów; zakres 616 – 4 619 w wariantach MIN i MAX.

Wyniki analizy wskazują, że wydanie pozytywnej decyzji o refundacji produktu leczniczego Oxervate sprowadzanego z zagranicy we wskazaniu zgodnym ze zleceniem Ministra Zdrowia może wiązać się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego o ok. 585,92 (292,96; 2 196,74) mln zł w ciągu roku.

Mając na uwadze, że na podstawie danych NFZ z leczenia chirurgicznego korzysta około 431 pacjentów, prawdopodobna populacja docelowa pomniejszona o przyjętą na podstawie przeglądu systematycznego o skuteczność kropli z surowicy wynosi kilkunastu-kilkudziesięciu pacjentów, co przekłada się na wydatki rzędu 7-28 mln zł.

Ograniczenia

Obliczenia mają charakter jedynie poglądowy, nie jest jasne jaka jest potencjalna liczebność populacji docelowej, która skorzystałaby z ocenianej technologii w takim trybie refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 1 dokument prezentujący konsensus 11-osobowego panelu ekspertów ze Stanów Zjednoczonych z 2021 r. W dokumencie wskazano, że CEN jest jedną z form leczenia pacjentów z 2. i 3. stadium neurotroficznego zapalenia rogówki.

Ponadto, w przypadku pacjentów w 2. stadium choroby rekomenduje się stosowanie:

- miejscowych antybiotyków bez konserwantów;
- inhibitorów metaloproteinaz macierzy, takich jak tetracykliny,
- soczewek terapeutycznych,
- świeżo mrożonej błony owodniowej.

W przypadku 3. stadium choroby dodatkowo do terapii zalecanych w stadium 2., wskazuje się:

- zastosowanie syntetycznego kleju tkankowego,
- przeszczep błony owodniowej,
- neurotyzację rogówki.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono 2 rekomendacje refundacyjne dla leku Oxervate w leczeniu umiarkowanego (trwały ubytek nabłonka rogówki) lub ciężkiego (wrzód rogówki) neurotroficznego zapalenia rogówki u dorosłych - 1 pozytywną (HAS 2018) oraz jedną pozytywną warunkową (CADTH 2022).

W pozytywnej rekomendacji HAS 2018 korzyści ze stosowania Oxervate zostały ocenione na najniższym możliwym poziomie wartości dodanej, jako niewielka kliniczna wartość (IV klasa CAV¹⁰) dodana względem standardowego leczenia. W opinii wskazano, że interwencje chirurgiczne nie są ukierunkowane na etiopatogenezę choroby. Stosuje się je w ostateczności, ponieważ mogą obniżyć ostrość wzroku, zmętnienie, bliznowacenie oraz niosą ze sobą ryzyko powikłań infekcyjnych lub są bardzo nieestetyczne. Określono, że Oxervate jest lekiem pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim (owrzodzenie rogówki) neurotroficznym zapaleniem rogówki, u których konwencjonalne terapie stosowane wcześniej (w szczególności unikanie produktów toksycznych i nawilżanie) okazały się niewystarczające. Przepisywanie leku Oxervate zostało zarezerwowane dla warunków szpitalnych.

W pozytywnej warunkowo rekomendacji CADTH 2022 zaznaczono, że aby CEN została uznana za opłacalną, wymagana jest redukcja jej ceny o co najmniej 95%. Jako warunki refundacji wskazano m.in.: niepowodzenie wcześniejszego leczenia niechirurgicznego, brak wcześniejszego leczenia cenegerminą, czas trwania terapii 8 tyg., obniżenie ceny.

Ponadto odnaleziono:

- Dokument z oceny w ramach niemieckiego systemu ubezpieczeniowego G-BA 2018, w której wskazano na niewymierną dodatkową korzyść z zastosowania Oxervate w ocenianej populacji. W opinii niemieckiego instytutu IQWiG badania wiążą się z ograniczeniami metodologicznymi, brak jest możliwości odniesienia do zmian w zakresie jakości życia ze względu na wysokie odsetki utraty pacjentów z oceny tych punktów końcowych.
- Dodatkowo na stronie NICE i SMC odnaleziono informacje wskazujące, że pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Oxervate w Wielkiej Brytanii wygasło.
- Na podstawie informacji ze strony włoskiej agencji AIFA wynika, że produkt był finansowany przez okres 18 miesięcy, w ramach Funduszu Leków Innowacyjnych w ograniczonym wskazaniu względem rejestracji tj. leczenie umiarkowanego neurotroficznego zapalenia rogówki (utrzymujący się ubytek nabłonka) lub ciężkiego zapalenia rogówki (owrzodzenie rogówki, przy braku aseptycznej martwicy i (lub) perforacji rogówki) u dorosłych, z uszkodzeniem rogówki opornym na jedno lub więcej konwencjonalnych metod leczenia niechirurgicznego.

¹⁰ Kliniczna wartość dodana (CAV) opisuje poprawę leczenia zapewnianego przez oceniany produkt leczniczy w porównaniu z istniejącymi terapiami. Komitet ds. Przejrzystości HAS ocenia stopień CAV w skali od I (znaczną poprawą) do IV (niewielką poprawą). CAV na poziomie V oznacza „brak klinicznej wartości dodanej”.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 23 sierpnia 2024 r. (PLD.45340.1749.2024.2.AD) w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację leku:

- Oxervate (cenegerminum), krople do oczu, roztwór, 20 mcg/ml,

we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych, na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 143/2024 z dnia 9 grudnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych
2. Raport nr OT.4211.32.2024, Oxervate (cenegermina) we wskazaniu: neurotroficzne zapalenie rogówki u osób dorosłych, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 5 grudnia 2024 r.